Machine Translated by Google

Indvirkning af børnevaccination på kort- og langsigtede kroniske helbredsresultater hos børn:

En fødselskohorteundersøgelse

Lois Lamerato, ph.d.1 Abigail Chatfield, MS1 Amy Tang, ph.d. , Marcus Zervos, læge 2,3

Henry Ford Health System, Detroit, Michigan

Institut for Folkesundhedsvidenskab1

Afdeling for infektionssygdomme2

Wayne State University School of Medicine, Detroit MI3

Løbende hoved: Sammenhæng mellem børnevaccination og kronisk helbred hos børn

Ordantal: 292 (resumé), 4143 (brødtekst)

Korresponderende forfatter:

Lois Lamerato, ph.d.

Seniorforsker

Folkesundhedsvidenskab

Henry Fords sundhedssystem

1 Ford Place – 5C

Detroit, MI 48202

Telefon: 313-874-6367

llamera1@hfhs.org

Finansiel oplysning: Denne undersøgelse havde ingen ekstern finansiering.

Machine Translated by Google

Abstrakt

Formål: At sammenligne de kortsigtede og langsigtede sundhedsresultater inden for et registreret betalermiljø for børn, der har været udsat for en eller flere vacciner, sammenlignet med børn, der ikke har været udsat for vacciner.

Design: Fødselskohortestudie

Omgivelser: Integreret sundhedssystem i Michigan.

Deltagere: 18.468 børn født mellem 2000 og 2016 var tilmeldt sundhedsforsikringen.

Vigtigste effektmål: Udvikling af en kronisk helbredstilstand over tid.

Resultater: I alt 18.468 konsekutive forsøgspersoner opfyldte kriterierne for studiet, hvoraf 1.957 ikke havde nogen eksponering for vaccination, og 16.511 havde modtaget mindst én vaccine under deres tilmelding til planen med forskellige eksponeringsniveauer. Efter multivariat justering, Cox proportional hazards modellering viste, at eksponering for vaccination var uafhængigt forbundet med øget risiko for udvikler en kronisk helbredstilstand (HR 2,53, CI 2,16-2,96). Af de kroniske helbredstilstande, eksponering til vaccination var uafhængigt associeret med en øget risiko for astma (HR 4,25, CI 3,23-5,59), autoimmun sygdom (HR 4,79, CI 1,36-16,94), atopisk sygdom (HR 3,03, CI 2,01-4,57), eksem (HR 1,31, KI 1,13-1,52) og neurologisk udviklingsforstyrrelse (HR 5,53, KI 2,91-10,51). Der var ingen kroniske helbredsproblemer forhold forbundet med en øget risiko i den ueksponerede gruppe. Den samlede sandsynlighed for at være fri af en kronisk helbredstilstand ved 10 års opfølgning var 43% i gruppen, der blev eksponeret for vaccination, og 83 % i den ueksponerede gruppe.

Konklusion: Denne undersøgelse viste, at eksponering for vaccination var uafhængigt forbundet med en samlet 2,5 gange større sandsynlighed for at udvikle en kronisk helbredstilstand sammenlignet med børn ikke-eksponeret for vaccination. Denne sammenhæng var primært drevet af astma, atopisk sygdom, eksem, autoimmune sygdomme og neurologiske udviklingsforstyrrelser. Dette tyder på, at eksponering hos visse børn vaccination kan øge sandsynligheden for at udvikle en kronisk helbredstilstand, især for en af disse betingelser.

Machine Translated by Google

Indledning

I løbet af de sidste 30 år er forekomsten af kroniske helbredsproblemer hos børn steget.[1] Ifølge en undersøgelse fra 2011 har cirka 43 % af børn i USA (32 millioner) mindst 1 af de 20 kroniske helbredstilstande, der blev vurderet i undersøgelsen.[2] På trods af dette er der mangel på publicerede data at bestemme medvirkende faktorer.

Vaccination har reduceret forekomsten af visse målrettede børneinfektioner og deres tilhørende sygelighed og dødelighed.[3] Ikke desto mindre er vaccine-tøven fortsat en betydelig barriere for at opretholde og stigende vaccineoptagelse og antallet af forældre, der afstår fra alle vaccinationer, er steget.[4,5] Almindelige forældrebekymringer vedrører væksten i vaccineplanen og administration af flere vacciner samtidig, og potentialet for langsigtede negative sundhedsmæssige konsekvenser af vaccination.[6-9] Forskning, der omhandler disse bekymringer om vaccinesikkerhed, kan hjælpe klinikere i diskussioner med deres patienter og tjene til at forsikre forældre om den generelle sikkerhed ved vaccination.[10]

Sikkerhedsgennemgangsperioden i kliniske forsøg før godkendelse er typisk af utilstrækkelig varighed (<30 dage) at vurdere en vaccines indvirkning på langsigtede sundhedsresultater.[11] Imidlertid en række efterlicensering Observationsstudier har med blandede resultater undersøgt, om visse vacciner er forbundet med udvikling af visse helbredsproblemer.[12-16] En vigtig begrænsning ved disse studier, som fremhævet af Rapport fra Institute of Medicine (IOM), Børnevaccinationsplan og sikkerhed,[10] er, at "de fleste Vaccinerelateret forskning fokuserer på resultaterne af enkeltvaccinationer eller kombinationer af vacciner administreret ved et enkelt besøg," i stedet for at sammenligne fuldstændig uvaccinerede populationer med dem modtager en eller flere vacciner. Dette førte til, at IOM anbefalede retrospektive studier, der evaluerede sundheden resultater for vaccinerede versus uvaccinerede populationer.

Derfor sammenlignede denne undersøgelse de kortsigtede og langsigtede sundhedsresultater inden for en registreret betaler. miljø, af børn, der ikke er blevet vaccineret, med dem, der er blevet udsat for en eller flere vacciner. Håndtering af Denne betydelige datagap kan dæmpe forældrenes bekymringer og styrke tilliden til vaccine.

Metoder

Studiemiljø

Machine Translated by Google

Henry Ford Health System (HFHS) er et stort, vertikalt integreret sundhedssystem, der tilbyder Primære, pædiatriske, akutte og specialiserede tjenester i Metropolitan Detroit, med 4,2 millioner ambulante plejecentre besøg årligt. Health Alliance Plan (HAP), en nonprofitorganisation for sundhedsvedligeholdelse (HMO) og datterselskab af HFHS, har cirka 570.000 tilmeldte medlemmer, hvoraf cirka en tredjedel modtage pleje inden for HFHS. HFHS' forskelligartede patientpopulation, kliniske ressourcer og information teknologisystemer, gør den unikt egnet til dette studie.

Studiedesign

Dette retrospektive studie evaluerede sundhedsresultaterne hos en fortløbende kohorte af børn født mellem 2000 og 2016 og indskrevet i HAP. Denne kohorte blev identificeret ved hjælp af HAP og HFHS administrativ database. Forsøgspersonerne blev observeret fra fødslen indtil den tidligste af følgende: udmeldelse fra planen eller 31. december 2017. Datakilderne til denne undersøgelse omfattede medicinske, kliniske og betalerjournaler fra HFHS og HAP, suppleret med data fra staten Michigans immuniseringsregister. Datatabeller inkluderet møder (ambulant og akut), hospitalsindlæggelser, diagnoser, procedurer og faktureringsdata på alle tjenester. De evaluerede vaccinationer omfattede alle vacciner på Centers for Disease Control & Prevention (CDC) Anbefalet børne- og ungevaccinationsplan (vaccineplan). Dødsdata var indhentet fra HFHS elektroniske patientjournaler og staten Michigans Vital Records System og Der blev udført en manuel journalgennemgang for at fastslå dødsårsagen for personer, der døde under planlægningen. indskrivning. Alle HFHS-patienter modtager et livslangt journalnummer, der er linket på tværs af datatabeller.

Undersøgelsen blev gennemgået og godkendt af HFHS's Institutional Review Board og udført i i overensstemmelse med International Society for Pharmacoepidemiologys retningslinjer for god Farmakoepidemiologisk praksis (https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm).

Studiepopulation

Inklusionskriterier: født og indskrevet i HAP i > 60 dage mellem 1. januar 2000 og december 31. december 2016 med HFHS udpeget som deres primære sundhedssystem.

Eksklusionskriterier: kromosomafvigelser, cerebral parese, cystisk fibrose, spina bifida, medfødt hjertesygdom eller hjerne-, neurologiske eller andre medfødte tilstande, der er til stede eller opdaget efter

Machine Translated by Google

fødsel. Disse undtagelser stemmer overens med målet om at evaluere langsigtede sundhedsresultater i en generelt sund fødselskohorte.

Definitioner og resultatvurdering

Det primære resultat af denne undersøgelse var et sammensat resultat for kronisk helbred, som omfattede tilstande identificeret af Child and Adolescent Health Measurement Initiative,2 og suppleret med tilstande, der anses for at være af offentlig interesse eller betydning for folkesundheden i CDC's hvidbog om Undersøgelse af sikkerheden ved børnevaccinationsplanen.17 Den sammensatte version omfatter: diabetes, astma, fødevareallergi, kræft, hjernedysfunktion, atopisk og autoimmun sygdom og neurologisk, neurologisk udvikling, anfald og psykiske lidelser. En person med en eller flere af disse var klassificeret som havende en kronisk helbredstilstand. Andre helbredstilstande evalueret, men ikke en del af sammensat, omfatter astmaanfald eller bronkospasme, anafylaksi, eksem (akut og kronisk), øreproblemer infektion (akut og kronisk) og jordnøddeallergi.

Vi identificerede den relevante internationale klassifikation af sygdomme, niende og tiende revision (ICD-9-CM og ICD-10-CM) diagnoser fra sundhedskontakter under tilmelding til planen for interessante tilstande. Forsøgspersonerne blev klassificeret efter eksponering for immuniseringer før starten af hver tilstand (eksponeret versus ueksponeret) og derefter sammenlignet baseret på eksponeringsstatus.

Hjernedysfunktion blev defineret som encefalopati eller encefalitis. Neuroudviklingsforstyrrelser blev defineret som autisme, tics, ADD/ADHD, udviklingsforsinkelse, taleforstyrrelser og indlærings-, motoriske, intellektuelle, adfærdsmæssige og andre psykiske handicap. Psykisk lidelse blev defineret som angst, depression, bipolar lidelse, fobi, følelsesmæssige forstyrrelser, psykose, somatoform og spiseforstyrrelser, manisk, mental, humørsvingninger, obsessiv-kompulsiv lidelse, personlighedsforstyrrelser og stress-/tilpasningsforstyrrelser. Kun børn på 2 år og derover. blev evalueret for neurologiske udviklingsforstyrrelser og psykiske lidelser. Kronisk eksem blev defineret som mindst 1 recidiv 60 dage eller mere efter første episode. Kronisk øreinfektion blev defineret som mindst 2 gentagelser inden for et år efter den første episode.

Statistisk analyse

Beskrivende karakteristika rapporteres som procenter, middelværdier ± standardafvigelser eller

Machine Translated by Google

Medianværdier med interkvartilintervaller (IQR'er). Chi-kvadrat-test blev brugt til at sammenligne forskellen i Forskelle i baseline-karakteristika mellem vaccinerede og uvaccinerede børn ved fødslen. Antallet af hændelser for hvert udfald og incidensraten pr. 1.000.000 patientår (pt-år) blev beregnet. Incidensrate-forhold, beregnet ved hjælp af Poisson-regressionsmodeller, præsenteres med deres tilhørende 95% konfidensintervaller. Univariate og multivariate Cox proportional-hazards-modeller blev brugt til at evaluere sammenhængen mellem sundhedsresultater og vaccinationsstatus. Kaplan-Meier-metoden blev brugt til at estimer den kumulative risiko for at udvikle en kronisk helbredstilstand over 10 år fra fødslen til den første episode af tilstanden og klassificeret efter tidligere eksponering for immunisering (eksponeret versus ikke-eksponeret). Grupperne blev sammenlignet ved brug af en log-rank test. En p-værdi <0,05 blev betragtet som statistisk signifikant.

Da registreringstiden generelt var kortere i den ueksponerede gruppe, blev der udført følsomhedsanalyser af gentagelse af ovenstående analyser for forsøgspersoner, der har været indskrevet i mindst 1 år, 3 år og 5 år. Derudover, for at overvinde potentiel konstateringsbias hos forsøgspersoner med lavere niveauer af sundhedsplejeudnyttelse, udførte vi en følsomhedsanalyse ved at gentage ovenstående analyser kun hos de forsøgspersoner, der har oplevet mindst én oplevelse på HFHS under tilmelding til planen.

Resultater

Studiepopulation

I alt 18.468 konsekutive forsøgspersoner opfyldte kriterierne for berettigelse, hvoraf 1.957 var ueksponerede og 16.511 blev eksponeret for mindst én vaccine, se tabel 1. Hos eksponerede forsøgspersoner var medianantallet af vaccinationer var 18 (IQR 2-28). Karakteristika, der var mere almindelige i den eksponerede gruppe, var kvindeligt køn, Afroamerikansk race, lav fødselsvægt, præmaturitet, åndedrætsbesvær og traume ved fødslen. Medianen Opfølgningstiden var 904 (IQR 392-1.954) dage for alle forsøgspersoner, 970 (IQR 430-2.093) dage for eksponerede forsøgspersoner og 461 (IQR 196-1.081) dage for ueksponerede forsøgspersoner (med op til 6.575 dages indskrivning i den eksponerede gruppe og 6.386 dage i den ueksponerede gruppe).

Kliniske resultater

Incidensrater og incidensrateforhold (IRR) baseret på eksponeringsstatus før udvikling af tilstand, blev beregnet, se tabel 2. Samlet set forekom udviklingen af en kronisk helbredstilstand

Machine Translated by Google

oftere i gruppen eksponeret versus ikke-eksponeret for vaccination (277 vs. 112 pr. million patienter/år, ($p < 0,0001$) og var mere almindelig hos dem, der blev vaccineret (IRR 2,48, CI 2,12-2,91).

Der blev fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem vaccination og forekomsten af astma, atopisk og autoimmun sygdom, samt psykiske og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder udviklingsforsinkelse og taleforstyrrelser. Der blev ikke fundet en statistisk signifikant sammenhæng mellem vaccineeksponering og forekomsten af kræft, fødevareallergi, autisme, motorisk handicap eller neurologiske eller anfaldsforstyrrelse.

Andre tilstande, der forekom hyppigere hos eksponerede forsøgspersoner, omfattede øreinfektion (IRR 6,63, KI 5,73-7,66), kronisk øreinfektion (IRR 5,67, KI 4,37-7,37), anafylaksi (IRR 8,88, KI 1,24-63,47) og astmaanfald eller bronkospasme (IRR 6,30, CI 3,85-10,31). Vaccineeksponering var ikke forbundet med øget forekomst af eksem (IRR 1,06, CI 0,91-1,23), kronisk eksem (IRR 0,94, CI 0,74-1,20) eller jordnøddeallergi (IRR 6,80, CI 0,95-48,69).

Efter multivariat justering viste Cox proportional hazards-modellering, at eksponering for vaccination var uafhængigt forbundet med en øget risiko for at udvikle en kronisk helbredstilstand (HR 2,54, CI 2,16-2,97), se tabel 3. Vaccineeksponering var uafhængigt associeret med en øget risiko for astma, eksem, atopiske og autoimmune sygdomme og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder udviklingsforsinkelse og taleforstyrrelser. Andre variabler i modellen er uafhængigt forbundet med øget risiko for at udvikle en kronisk helbredsforstyrrelse var mandligt køn (HR 1,33, CI 1,26-1,41), afrikansk-Amerikansk race (HR 1,11, CI 1,04-1,18), lav fødselsvægt (HR 1,20, CI 1,01-1,42), meget lav fødselsvægt (HR 1,48, CI 1,14-1,91) og præmaturitet (HR 1,24, CI 1,09-1,41). Vaccineeksponering var ikke signifikant forbundet med højere risiko for kræft, fødevareallergi, autisme, motorisk handicap eller neurologiske anfald eller psykisk lidelse. Incident rate ratio og hazard ratio kunne ikke beregnes for hjernedysfunktion, diabetes, ADHD, tics eller adfærdsmæssige, indlæringsmæssige, intellektuelle eller andre psykiske handicap, da alle tilfælde forekom i den gruppe, der blev vaccineret, og ingen tilfælde forekom i den ueksponerede gruppe.

Vaccineeksponering var også uafhængigt forbundet med øget risiko for at udvikle andre tilstande, herunder øreinfektion (HR 7,00, CI 6,05-8,10), kronisk øreinfektion (HR 7,89, CI 6,08-10,24), anafylaksi (HR 5,64, CI 1,11-28,74), astmaanfald eller bronkospasme (HR 5,82, CI 3,58-9,47) og

Machine Translated by Google

eksem (HR 1,31, CI 1,13-1,52). Vaccineeksponering var ikke forbundet med kronisk eksem (HR 1,26, CI 0,98-1,60) eller jordnøddeallergi (HR 6,31, CI 0,88-45,37).

Analyse af tid til hændelse viste, at den samlede sandsynlighed for at være fri for en kronisk helbredstilstand Ved 10 års opfølgning var 43 % i gruppen, der blev eksponeret for vaccination, og 83 % i den ueksponerede gruppe (log-rank-test, $p < 0,0001$), se figur 1.

Der var seks dødsfald i kohorten under indskrivningen. Efter manuel gennemgang af patientjournaler, inklusive dødsattest hvor tilgængelig, dødsårsagen blev fastslået at skyldes en kompliceret klinisk forløb fra fødslen (2 eksponerede, 1 ikke-eksponeret), hjerneskade (1 eksponeret) og ukendt årsag (2 eksponeret).

Følsomhedsanalyser

Da den mediane indskrivningstid var kortere i den ueksponerede gruppe, blev der foretaget en følsomhedsanalyse for blev udført for forsøgspersoner, der havde udviklet en kronisk helbredstilstand, og som var tilmeldt sundhedsplanen i mindst 1-år, 3 år og 5 år, hvilket viste ensartede resultater. Vaccineeksponering var forbundet med højere forekomst af en kronisk helbredstilstand for forsøgspersoner, der var indskrevet i mindst 1 år (IRR 2,75, CI 2,31-3,28), 3 år (IRR 3,38, CI 2,67-4,30) og 5 år (IRR 4,09, CI 2,84-5,90), samt en højere risiko for udvikler en kronisk helbredstilstand for forsøgspersoner, der var indskrevet i mindst 1 år (HR 2,84, CI 2,38-3,38), 3 år (HR 3,48, CI 2,74-4,42) og 5 år (HR 4,05, CI 2,82-5,83). For at imødegå potentialet for konstatering bias hos forsøgspersoner med lavere niveauer af sundhedsplejeudnyttelse, udførte vi en følsomhedsanalyse ved at gentage Ovenstående analyser bruger kun forsøgspersoner med mindst én kontakt under rekruttering. Vaccineeksponering var forbundet med højere forekomst af en kronisk helbredstilstand for forsøgspersoner med mindst én sundhedsplejerske møde (IRR 1,83, CI 1,56-2,14) samt en højere risiko for at udvikle en kronisk helbredstilstand (HR 1,87, konfidensinterval 1,60-2,19).

Diskussion

Hovedresultater

Machine Translated by Google

Denne undersøgelse er en omfattende analyse for at fastslå, om eksponering for vaccination er forbundet med udviklingen af en langvarig kronisk helbredstilstand hos børn, eller hvis resultaterne er ensartede, eller bedre end dem, der ikke var eksponeret. Vi fandt ingen statistisk sammenhæng mellem vaccineeksponering og kræft, fødevareallergi, autisme, anfaldslidelser og visse andre tilstande. Statistiske sammenligninger kunne ikke udføres for visse tilstande, såsom diabetes og ADHD, fordi der ikke var tilfælde i ueksponeret gruppe. På trods af dette og i modsætning til vores forventninger fandt vi, at eksponering for vaccination var uafhængigt forbundet med en samlet 2,5-dobbelt stigning i sandsynligheden for at udvikle en kronisk helbredstilstand sammenlignet med børn, der ikke har været vaccineret. Denne sammenhæng var primært drevet af øget risiko for astma, atopi, eksem, autoimmune sygdomme og neurologisk udvikling lidelser. Samlet set tyder vores resultater på, at eksponering for vaccination hos visse børn kan øge sandsynligheden for at udvikle en kronisk helbredstilstand, især for en af disse lidelser.

Fortolkning og sammenligning med tidligere studier

Vacciner har bidraget til at reducere mange målrettede infektioner og deres relaterede sygelighed og dødelighed og betragtes som en vigtig folkesundhedspræstation i det forrige århundrede.[18] CDC'erne Vaccineplanen har udviklet sig fra fem vacciner i 1994 til 15 i 2020. Trods disse fremskridt, Der er mangel på data, der evaluerer vaccinationens indvirkning på langsigtede sundhedsresultater, uanset om gavnlige eller skadelige, især for immunrelaterede tilstande.

Begrænset af etiske retningslinjer inkluderer kliniske forsøg med vacciner før og efter godkendelse sjældent en sammenligningsarmen, der ikke blev eksponeret for vaccination. Disse forsøg har generelt også en kortere sikkerhedsgennemgangsperiode (<30 dage), hvilket begrænser deres evne til at vurdere langsigtede resultater. Observationsstudier kan adressere disse datahuller, men har til dato givet modstridende resultater. Nogle undersøgelser har fundet en sammenhæng mellem vaccination og en øget risiko for astma, atopi, eksem, autoimmune sygdomme og sammenhæng.[12] neurologiske udviklingsforstyrrelser, som fundet i dette studie.[12,14,19,28] Andre studier har ikke fundet nogen [15,29-38] En almindelig og vigtig begrænsning i dette arbejde er, at næsten alle studier mangler en virkelig ueksponeret sammenligningsgruppe, såsom den i denne undersøgelse, og evaluerer derfor typisk modtagelse

Machine Translated by Google

(vaccineret) versus ikke at have modtaget én vaccine (uvaccineret) i en kohorte, der modtager de fleste andre vaccinationer (vaccineret).

For eksempel et studie designet til at evaluere forholdet mellem vaccinationsstatus (en eller mere versus ingen) og langsigtede sundhedsresultater hos børn var en befolkningsbaseret forældreundersøgelse udført i Tyskland.31 Selvom det var begrænset af selektionsbias og forældrenes erindring, fandt det ingen statistiske sammenhæng mellem vaccination og atopi, eksem eller astma. 31 Imidlertid var vaccinationsmålet begrænset til visse vacciner, og den meget lille ueksponerede gruppe kan have været udsat for andre vaccinationer såsom skoldkopper, rotavirus, pneumokok, meningokok, influenza og/eller andre. Ifølge IOM (2013) har få studier evalueret vaccineskemaet eller variationer heraf, og dens sammenhæng med sundhedsresultater, og ingen har sammenlignet forskelle mellem helt uvaccinerede befolkninger og dem, der er fuldt eller delvist vaccinerede. 10 Vores undersøgelse er, så vidt vi ved, den første, der sammenligner flere kliniske udfald over tid mellem vaccinerede (enhver vaccine) og fuldstændig ueksponerede børn i et registreret betalermiljø, der er afhængig af diagnoser og vaccinestatus fra lægejournaler.

Biologiske mekanismer, der belyser, hvordan vaccineeksponering hos visse individer kan øge en sundhedsrisikoen er uklare og ligger uden for denne undersøgelses rammer, men varierer sandsynligvis afhængigt af tilstand, vaccine og modtagerkarakteristika. Et fælles tema i litteraturen er, at vaccination kan udløse en genetisk og/eller modtagelighed. 39 40 Vacciner har til formål at stimulere et antigenspecifikt immunrespons, men immunologisk der er betydelige huller i forståelsen af de komplekse immunologiske mekanismer, der er involveret, og bekymring er blevet rejst om potentielle uønskede eller immunologiske effekter uden for målgruppen hos modtagelige modtagere.41 42 Ifølge en IOM-rapport tyder epidemiologisk og mekanistisk forskning på, at de fleste personer, der oplever en negativ reaktion på en vaccine har en præeksisterende modtagelighed på grund af genetiske varianter (i menneskeligt eller mikrobiom-DNA), miljømæssige eksponeringer, adfærd, mellemliggende sygdom, udviklingsmæssige stadium eller andre.43 Set som en miljømæssig eksponering indeholder vacciner udover antigener også små mængder konserveringsmidler, adjuvanser, tilsætningsstoffer og reststoffer fra fremstillingen proces.44 Selvom denne undersøgelse ikke kan afgrænse virkningen af epigenetik eller en bestemt vaccinekomponent, Den ueksponerede gruppe blev ikke eksponeret for vaccinekomponenter, og den eksponerede gruppe for en eller flere.

Machine Translated by Google

Epigenetik er et fremadstormende forskningsfelt, der undersøger, hvordan miljøet kan påvirke gener udtrykkes uden ændringer i DNA-gensekvensen. Forskning har vist, at Epigenetik kan spille en rolle i patogenesen af mange sygdomme, herunder astma, atopi, eksem, autoimmune sygdomme og neurologiske udviklingsforstyrrelser, selvom de præcise ætiologier varierer og forbliver stort set ukendt.45-50 Genetisk medierede individuelle variationer i vacciners immunogenicitet og reaktivitet er blevet påvist. 51 52 Feltet med vaccine-'adversomik' søger, omend stadig i sin vorden, at skabe en Præcisionsmedicinsk tilgang til vaccinepraksis ved at anvende avanceret genomisk, epigenetisk og biostatistiske tilgange til bedre at identificere individer, der er modtagelige for et negativt vaccineresultat forebygge eller minimere negative konsekvenser.52 53 Dette er vigtigt, fordi, som CDC understreger, Vacciner gives generelt til raske personer forebyggende, og på grund af deres udbredte anvendelse kan enhver Sikkerhedsproblemer, selvom de er sjældne, kan påvirke et stort antal mennesker.54 Resultaterne af denne undersøgelse, omend foreløbige, antyder, at vi i øjeblikket undervurderer den gruppe, der er modtagelig for en negativ vaccineeffekt.

Vi fandt en 6 gange øget risiko for autoimmune sygdomme i gruppen, der blev eksponeret for vaccine(r). Visse vacciner eller adjuvanser er blevet impliceret i autoimmune sygdomme såsom trombocytopeni purpura, leddegigt, systemisk lupus erythematosus, multipel sklerose og Guillain-Barré syndrom.10 23 24 55 Spektret af autoimmunitet omfatter omkring 80 lidelser, hvoraf de fleste betragtes som sjældne, men har tilsammen en estimeret populationsprævalens på 4,5 % til 9,4 %.56 57 Mens patogene Mekanismerne bag autoimmune sygdomme er ikke godt forstået generelt, og endnu mindre med autoimmune sygdomme følgevirkninger efter vaccination, moderne tænkning favoriserer miljøfaktorer, der udløser autoimmunitet hos genetisk modtagelige individer, der involverer epigenetisk regulering. [45] Foreslået mekanismer, hvorved vacciner kan bidrage til autoimmune reaktioner, er molekylær efterligning (strukturelle lighed mellem en vaccinekomponent og et selvantigen) og aktivering af tilskuere (mikrobielle agenser aktivere præprimede autoreaktive immunceller).40

Nogle undersøgelser har vist, at vaccination og atopiske lidelser, såsom astma, eksem og andre er associerede, mens andre ikke er det. 12 13 20 22 28 Børneinfektioner synes at give betydelige allergier, beskyttelse mod atopi, og det er blevet foreslået, at vaccination kan bidrage til atopi ved at fremkalde en ubalance mellem de to klasser af T-hjælperceller (Th1 og Th2) hos genetisk modtagelige individer. 58

Machine Translated by Google

59 Vi fandt en over 4 gange øget risiko for astma og en over 6 gange øget risiko for astmaanfald hos dem, der blev udsat for til vaccination. Dette fund stemmer overens med Odent et al., som fandt, at modtagelse af DTP-vaccine versus ingen modtagelse, var forbundet med øget risiko for astma (RR=5,43; CI=1,93-15,30).20 I den undersøgelse var over halvdelen af gruppen, der ikke modtog DTP, blev udsat for andre vacciner, og gruppen med den laveste prævalens af astma blev ikke udsat for nogen vaccine (10,7 % for DTP-gruppen versus 1,1 % i gruppen, der ikke fik nogen vacciner), selvom sidstnævntes lille antal begrænsede statistiske sammenligninger.

De fleste studier af vaccination og udviklingsresultater evaluerede MMR35 36 eller thimerosol26 37 60 eksponering og autisme.61 Disse studier fandt typisk ingen sammenhæng, hvilket stemmer overens med resultaterne af denne undersøgelse, selvom antallet af autismetilfælde i denne undersøgelse var lille. De få undersøgelser, der evaluerer Der er potentielle sammenhænge mellem vaccination og neurologiske udviklingsforstyrrelser ud over autisme. anvendte typisk et lille datasæt af neuropsykiatriske evalueringer ved 7-10 år fra 1990'erne, hvor alle Deltagerne modtog alle vacciner i det første år. 38 62 Studier, der bruger dette datasæt, har produceret modstridende resultater resultater. 38 62 En nylig pilotundersøgelse med data fra påstande fandt en tidsmæssig sammenhæng mellem vaccination og opståen af visse neuropsykiatriske lidelser.27

Mens bidragydere til stigningen i udviklingshandicap hos børn fra 9,5 % i 2009 til 16,9 %63 har været groft understuderet, favoriserer den nuværende tænkning flere bidragydere, herunder immunsystemet hvilket er essentielt for normal hjerneudvikling og er involveret i patogenesen af flere neurologiske udviklingsforstyrrelser.64-66 Epigenetisk forskning udforsker det komplekse forhold mellem udviklingsreguleret genetisk ekspression og samspil mellem prænatal og barnlig miljørisiko faktorer og eksponeringer,47 ud over faktorer som socioøkonomisk status, for tidlig fødsel og fødsels-

67 Et studie foretaget af Iqbal et al. fandt ingen sammenhæng mellem antallet af vaccineantigener og vægt. neuropsykologiske resultater.68 Imidlertid undersøgte en nylig undersøgelse muligheden for at undersøge ikke-antigenvaccineingredienser og fandt ud af, at ud af 34 ingredienser kunne kun aluminiumeksponering konsekvent kvantificeret, men evaluerede ikke efterfølgende aluminiums indvirkning på klinisk meningsfulde resultater.69 Vi fandt en stærk sammenhæng mellem vaccineeksponering (versus ingen eksponering) og udvikling af en neurologisk udviklingsforstyrrelse (HR 5,84, CI 3,02-11,27) selv efter kontrol for køn, race, fødselsvægt ved for tidlig fødsel og andre faktorer. Denne øgede risiko var primært drevet af tale

Machine Translated by Google

lidelser, udviklingsforsinkelser, tics, ADHD og adfærdsmæssige og motoriske handicap. Ætiologien for dette Sammenhængen er uklar, men den antyder, at vaccination kan have en miljømæssig indflydelse på modtagelige børn.

Styrker ved denne undersøgelse

De væsentligste styrker ved dette studie er, at det evaluerede en indfanget population, indrullerede en fortløbende fødselskohorte, evaluerede kun forsøgspersoner under indskrivningen, baserede sig kun på lægejournaler til at bestemme diagnoser, møder og administrerede vacciner (i modsætning til tidligere arbejde, der ofte var afhængige af forældrenes tilbagekaldelses- og undersøgelsesdata), havde en fuldstændig ueksponeret kohorte og anvendte grupperinger af helbredstilstande, hvilket kan afsløre sammenhænge, der ikke er tydelige, når man vurderer specifikke lidelser individuelt (især hvis de er sjældne).

Selvom nogle resultater var uventede, er andre i overensstemmelse med konklusioner fra tidligere systematiske gennemgange, herunder foretaget af IOM, såsom den accepterede årsagssammenhæng mellem vaccination og anafylaksi, som vi observerede, eller afvisningen af en årsagssammenhæng mellem vaccination og kræft eller MFR-vaccine og autisme.43 70 Dette bidrager til den interne validitet af dette studies resultater.

Dette studie minimerede også risikoen for fejlklassificering af vaccineeksponering. For det første har studier vist god overensstemmelse mellem elektronisk vaccination og patientjournaler og både forældres tilbagekaldelse og manuelle gennemgang af lægejournaler, især for dem, der ikke er blevet eksponeret for vaccine.71 72 For det andet, hver forsøgspersons elektroniske patientjournal indeholdt vaccineadministrationsdata fra HFHS og det statslige immuniseringsregister, hvilket sikrede fuld registrering af vaccinationer. I Michigan skal alle udbydere rapportere vaccinationer til statsregistret inden for 72 timers administration. Så vidt vi ved, inkluderer denne undersøgelse den største kohorte af børn, der er fuldstændig ueksponeret for vaccination med observation hos nogle forsøgspersoner op til 18 år.

Begrænsninger af denne undersøgelse

Denne undersøgelse har begrænsninger. Da den er retrospektiv, kan vi ikke udelukke muligheden for uidentificerede forstyrrende faktorer. Denne bekymring dæmpes dog af fundet af signifikante sammenhænge mellem vaccination og specifikke resultater, med nogle hazard ratioer på 2,5-6 gange risikoen. Vi manglede information

Machine Translated by Google

på socioøkonomisk status eller potentielt relevante faktorer efter fødslen, såsom kost eller livsstil, men justerede sig for adskillige vigtige baseline-konfoundere såsom køn, etnicitet, gestationsalder og fødselsvægt. opdage potentialet for ukontrolleret konfundering, foreslår litteraturen evaluering af lidelser uden forventet årsagssammenhæng med vaccination, et kontrolresultat, såsom skader eller kræft.17 Vigtigt I denne henseende fandt vi ingen sammenhæng mellem vaccineeksponering og kræft. Derudover baserede vi os på diagnosekoder i administrative data, som almindeligvis anvendes i epidemiologisk forskning, men har nogle iboende begrænsninger.

Uvaccinerede børn har generelt mindre brug af sundhedsvæsenet. 73 sundhedsbesøg falder sammen med vaccinationsplan og give flere muligheder for vurdering og diagnose hos dem, der modtager vacciner sammenlignet med uvaccinerede børn, hvilket kunne introducere en konstateringsbias. I denne undersøgelse, Udsatte børn havde i gennemsnit 7 årlige møder, uanset om de havde en kronisk helbredstilstand. Ueksponerede børn havde i gennemsnit 2 årlige møder, men i gennemsnit næsten 5 årlige møder hvis diagnosticeret med en kronisk helbredstilstand. Dette viser sandsynligvis, at når et barn havde en medicinsk tilstand, søgte forældre lægehjælp. Faktisk er mange af de tilstande, der er evalueret i denne undersøgelse, alvorlige og ikke kan selvbehandles, såsom astma, diabetes, anafylaksi eller astmaanfald, hvilket berettiger akut lægehjælp opmærksomhed. Vi udførte ikke desto mindre adskillige følsomhedsanalyser for at undersøge indflydelsen af sundhedsvæsenet anvendelse for at forbedre studiets interne validitet og minimere potentiel konstateringsbias. For at sikre, at den ueksponerede gruppes kortere opfølgningsvarighed ikke påvirkede resultaterne, gentog vi Cox proportional hazards-analyse for det sammensatte udfald af kronisk helbred for dem, der er i planen for én, tre og fem år og for dem, der havde mindst én sundhedsmæssig oplevelse, hvilket viste resultater i overensstemmelse med de overordnede resultater. Sammenhængen mellem vaccination og udvikling af kronisk sygdom tilstanden var uafhængig af disse faktorer. Derfor synes vores resultater ikke at skyldes differentielle brug af sundhedsressourcer.

Vores undersøgelse evaluerede udelukkende, om vaccination var forbundet med klinisk relevante resultater, tilstande der i øjeblikket bidrager til den stigende byrde af kroniske sygdomme hos børn. Vi evaluerede ikke indflydelsen af tidsmæssige sammenhænge, individuelle vacciner eller antallet af vacciner, hvilket begrænser denne undersøgelse, men minimerer også potentialet for omvendt kausalitet.

Machine Translated by Google

Konklusion

I dette studie fandt vi, at vaccineeksponering hos børn var forbundet med en øget risiko for at udvikle en kronisk helbredsforstyrrelse. Denne sammenhæng var primært drevet af øget risiko for astma, atopi, eksem, autoimmune sygdomme og neurologiske udviklingsforstyrrelser. Dette tyder på, at i visse tilfælde modtagelige børn kan eksponering for vaccination øge sandsynligheden for at udvikle kroniske sygdomme tilstand, især for en af disse tilstande. Vores foreløbige resultater kan ikke bevise årsagssammenhæng og berettiger yderligere undersøgelse.

Machine Translated by Google

FIGURER OG TABELLER

Tabel 1. Fødselskarakteristika og demografi stratificeret efter vaccineeksponeringsstatus

Demografi	Studiepopulation (n=18.468)	Ingen vaccine (n=1.957)	Enhver vaccine (n=16.511)	P-værdi
Han	9.395 (51%)	1.077 (55%)	8.318 (50%)	<0,001
Race				<0,001
Hvid	6.858 (37%)	900 (46%)	5.958 (36%)	
Afroamerikaner	6.625 (36%)	453 (23%)	6.172 (37%)	
asiatisk	1.131 (6%)	87 (4%)	1.044 (6%)	
Latinamerikansk	503 (3%)	31 (2%)	472 (3%)	
Andre	3.351 (18%)	486 (25%)	2.865 (17%)	
Fødselsvægt				<0,001
Normal	17.701 (96%)	1.907 (97%)	15.794 (96%)	
Lav	539 (3%)	21 (1%)	518 (3%)	
Meget lav	228 (1%)	29 (2%)	199 (1,2%)	
For tidlig fødsel	1.063 (6%)	34 (2%)	1.029 (6%)	26 (1%) <0,001
Åndedrætsbesvær ved Fødsel	685 (4%)	659 (4%)		<0,001
Fødselstraume	200 (1%)	4 (0%)	196 (1%)	<0,001
Vaccineinjektioner				
0	1.958 (10,6%)			
1-10	3.330 (18,0%)			
11-20	7.476 (40,5%)			
21-30	4.981 (27,0%)			
>30	724 (3,9%)			

Definitioner: Fødselsvægt (Normal > 2.500 g; lav fødselsvægt = mindre end 2.500 g; meget lav fødselsvægt = mindre end 1.500 g)
Vaccineeksponering med henblik på sammenligning af baseline-karakteristika var modtagelse af enhver vaccine under tilmelding til planen.

Machine Translated by Google

Tabel 2. Forekomst af kroniske helbredstilstande stratificeret efter vaccineeksponeringsstatus*

Resultat	Enhver vaccine Eksponering N (Incidens pr. 1.000.000 pt-år)	Ingen vaccine Eksponering N (Incidens pr. 1.000.000 pt-år)	IRR (95 % CI)	P
Kronisk helbredstilstand	4.732 (277,3)	160 (111,7)	2,48 (2,12-2,91)	<0,0001
Astma	2.867 (145,6)	52 (35,6)	4,09 (3,11-5,38)	<0,0001
Atopisk sygdom	946 (41,2)	23 (15,6)	2,64 (1,74-3,99)	<0,0001
Autoimmun sygdom	201 (8,4)	8 (1,4)	6,16 (1,53-24,79)	0,01
Hjernedysfunktion	0 (0,0)	13 (8,8)	ÿ	
Kræft	169 (7,0)	30 (20,5)	0,79 (0,45-1,39)	0,42
Diabetes	42 (1,7)	5 (4,5)	ÿ	
Fødevareallergi	577 (24,3)	9 (8,2)	1,19 (0,82-1,71)	0,36
Psykisk lidelse	341 (15,9)	0 (0,0)	3,50 (1,45-8,46)	<0,01
Neuroudviklingsforstyrrelse	1.029 (50,2)	1 (0,9)	6,15 (3,19-11,86)	<0,0001
ADHD	262 (12,1)	0 (0,0)	ÿ	
Autisme	23 (1,1)	3 (2,7)	1,16 (0,16-8,62)	0,88
Adfærdsmæssig handicap	165 (7,6)	0 (0,0)	ÿ	
Udviklingsforsinkelse	219 (10,1)	6 (0,0)	3,74 (1,20-11,68)	0,02
Indlæringsvanskeligheder	65 (3,0)	2 (5,4)	ÿ	
Intellektuel handicap	5 (0,2)	0 (1,8)	ÿ	
Taleforstyrrelse	463 (21,8)	0 (0,0)	4,02 (1,80-9,00)	<0,001
Motorisk handicap	150 (6,9)	12 (0,0)	3,83 (0,95-15,47)	0,06
Tics	46 (2,1)	9 (8,1)	ÿ	
Andre psykiske handicap	12 (0,4)	2 (8,2)	ÿ	
Neurologisk lidelse	127 (5,2)		0,64 (0,35-1,16)	0,14
Anfaldsforstyrrelse	319 (13,3)		1,63 (0,92-2,91)	0,09

* Incidentrate-forholdene kunne ikke beregnes for hjernedysfunktion, diabetes, ADHD, tics eller adfærdsmæssige, indlæringsmæssige, intellektuelle eller andre psykiske handicap, da alle tilfælde forekom i den gruppe, der blev vaccineret, og ingen tilfælde forekom i den ueksponerede gruppe.

Machine Translated by Google

Tabel 3. Cox proportionelle hazards regressionsanalyse for vaccineeksponering og udvikling af en kronisk helbredstilstand*

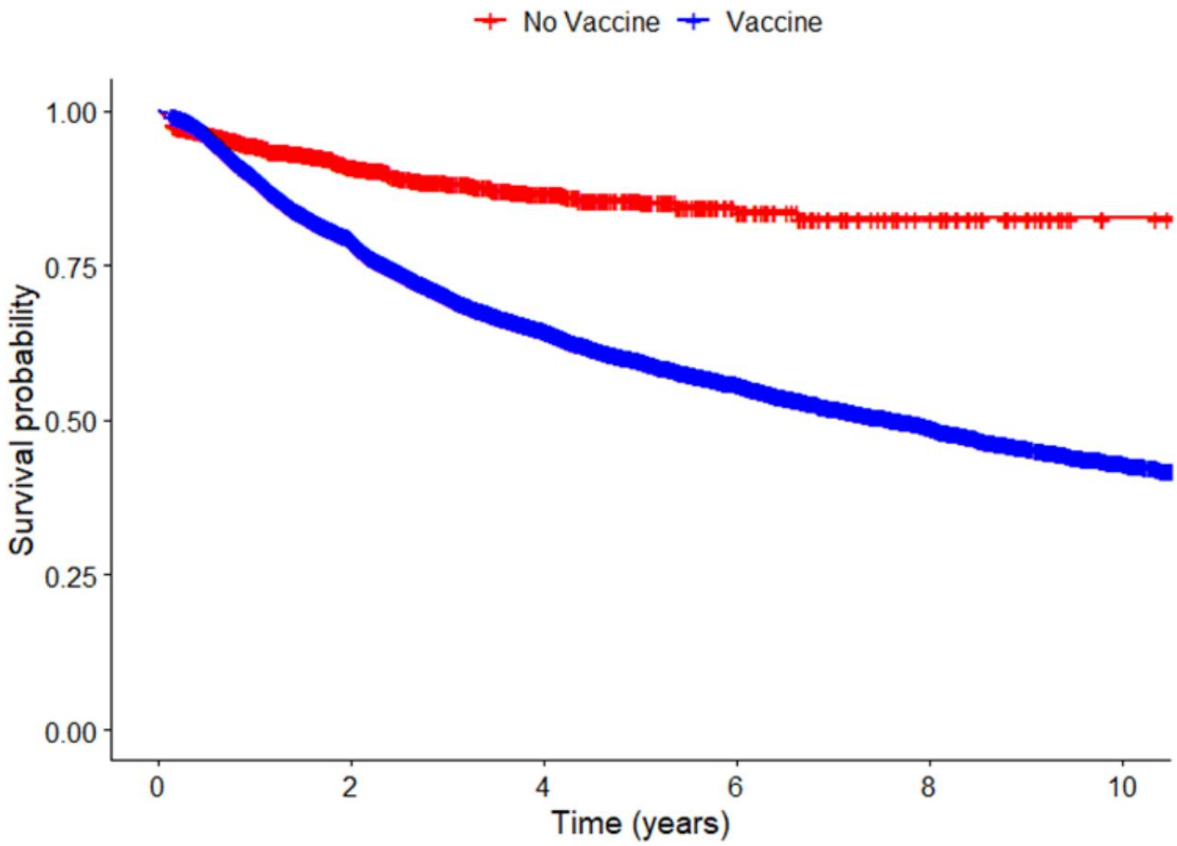
Resultat	Ujusteret HR (95 % CI)	*P*	Justeret HR (95% CI) 2,54	*P*
Kronisk helbredstilstand	2,59 (2,21-3,03)	<0,0001	(2,16-2,97) 4,29	<0,0001
Astma	4,50 (3,42-5,93)	<0,0001	(3,26-5,65) 3,03	<0,0001
Atopisk sygdom	3,11 (2,06-4,71)	<0,0001	(2,01-4,57) 5,96	<0,0001
Autoimmun sygdom	6,12 (1,52-24,67)	0,01	(1,48-24,11)	0,02
Hjernedsfunktion	ÿ		ÿ	
Kræft	0,86 (0,49-1,52)	0,61	0,90 (0,51-1,59)	0,72
Diabetes	ÿ		ÿ	
Fødevareallergi	1,38 (0,96-2,00)	0,08	1,40 (0,97-2,02)	0,07
Psykisk lidelse	1,69 (0,70-4,09)	0,25	1,63 (0,69-3,82)	0,26
Neuroudviklingsforstyrrelse	5,61 (2,91-10,82) <0,0001		5,53 (2,91-10,51)	<0,0001
ADHD	ÿ		ÿ	
Autisme	1,01 (0,13-7,55)	0,99	0,62 (0,10-3,69)	0,60
Adfærdsmæssig handicap	ÿ		ÿ	
Udviklingsforsinkelse	3,87 (1,24-12,10)	0,02	3,28 (1,13-9,55)	0,03
Intellektuel handicap	ÿ		ÿ	
Indlæringsvanskeligheder	ÿ		ÿ	
Motorisk handicap	3,33 (0,82-13,48) 4,84	0,09	2,92 (0,82-10,40) 4,47	0,10
Taleforstyrrelse	(2,16-10,84)	0,0001	(2,05-9,74)	<0,001
Tics	ÿ		ÿ	
Andre psykiske handicap	ÿ		ÿ	
Neurologisk lidelse	0,75 (0,41-1,36) 0,83 (0,46-1,51)	0,34	2,01 (1,13-3,59) 1,66 (0,94-2,94)	0,55
Anfaldsforstyrrelse		0,02		0,08

*HR justeret for køn, race, fødselsvægt, åndedrætsbesvær ved fødslen, fødselstraume og for tidlig fødsel.

Hazard ratioer kunne ikke beregnes for hjernedysfunktion, diabetes, ADHD, tics eller adfærdsmæssige, indlæringsmæssige, intellektuelle eller andre psykiske handicap, da alle tilfælde forekom i den gruppe, der blev vaccineret, og ingen tilfælde forekom i den ueksponerede gruppe.

Machine Translated by Google

Figur 1. Kaplan Meier-kurve: 10-års kronisk sygdomsfri overlevelse baseret på vaccineeksponering



Vaccine	1.00	0.79	0.65	0.56	0.49	0.43
No Vaccine	1.00	0.91	0.87	0.84	0.83	0.83

Machine Translated by Google

Machine Translated by Google

REFERENCER

1. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamikken i fedme og kroniske helbredsproblemer blandt børn og unge. *JAMA* 2010;303(7):623-30. doi: 10.1001/jama.2010.104 [offentliggjort online først: 2010/02/18]

2. Bethell CD, Kogan MD, Strickland BB m.fl. En national og statslig profil af førende sundhedsproblemer og sundhedskvalitet for amerikanske børn: vigtige forsikringsforskelle og variationer på tværs af stater. *Acad Pediatr* 2011;11(3 Suppl):S22-33. doi: 10.1016/j.acap.2010.08.011 [offentliggjort online først: 2011/05/21]

3. Hinman AR, Orenstein WA, Schuchat A m.fl. Sygdomme, der kan forebygges med vaccine, immuniseringer og MMWR--1961-2011. *MMWR Suppl* 2011;60(4):49-57. [udgivet online først: 2011/10/07]
4. Schuster M, Eskola J, Duclos P m.fl. Gennemgang af vaccine-tøven: Begrundelse, formål og metoder. *Vaccine* 2015;33(34):4157-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.035 [offentliggjort online først: 22/04/2015]

5. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D m.fl. Vaccinationsdækning blandt børn i alderen 19-35 måneder - USA, 2017. *MMWR Morb Mortal Ukly Rep* 2018;67(40):1123-28. doi: 10.15585/mmwr.mm6740a4 [offentliggjort online først: 12/10/2018]
6. Chen RT, DeStefano F, Pless R m.fl. Udfordringer og kontroverser inden for immuniseringssikkerhed. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(1):21-39, viii. [offentliggjort online først: 2001/04/17]
7. Saada A, Lieu TA, Morain SR m.fl. Forældres valg og begrundelser for alternativ vaccination tidsplaner: en kvalitativ undersøgelse. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(3):236-43. doi: 10.1177/0009922814548838 [offentliggjort online først: 10/09/2014]
8. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Holdninger, bekymringer og informationskilder vedrørende vacciner rapporteret af Forældre til små børn: resultater fra HealthStyles-undersøgelsen fra 2009. *Pediatrics* 2011;127 Suppl 1:S92-9. doi: 10.1542/peds.2010-1722N [offentliggjort online først: 20/04/2011]
9. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Forstår forældre vaccinationer? En national telefonundersøgelse. *Pediatrics* 2000;106(5):1097-102. doi: 10.1542/peds.106.5.1097 [offentliggjort online først: 2000/11/04]

10. Børnevaccinationsplanen og sikkerhed: Interessenters bekymringer, videnskabelig evidens og fremtidige studier. Washington (DC) 2013.
11. Chen R. Vacciners sikkerhed. Philadelphia: WB Saunders 1999:1144-1163.
12. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Børnevaccinationer og risiko for astma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):498-504. doi: 10.1097/00006454-200206000-00004 [udgivet online først: 17/08/2002]

13. McDonald KL, Huq SI, Lix LM m.fl. Forsinket vaccination mod difteri, kighoste og stivkrampe er forbundet med en reduceret risiko for astma hos børn. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):626-31. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.034 [offentliggjort online først: 22/01/2008]
14. Hurwitz EL, Morgenstern H. Virkninger af difteri-tetanus-kighoste- eller stivkrampevaccination på allergier og allergirelaterede luftvejssymptomer hos børn og unge i USA. *J Manipulative Physiol Ther* 2000;23(2):81-90. [offentliggjort online først: 2000/03/14]
15. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Et randomiseret kontrolleret forsøg med effekten af kighostevacciner på atopisk sygdom. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):734-8. doi: 10.1001/archpedi.152.8.734 [offentliggjort online først: 13/08/1998]
16. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Øget eksponering for antistofstimulerende proteiner og Polysaccharider i vacciner er ikke forbundet med risiko for autisme. *J Pediatr* 2013;163(2):561-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.001 [offentliggjort online først: 2013/04/03]
17. Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML m.fl. Hvidbog om undersøgelse af sikkerheden ved børnevaccinationsplanen i Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2016;34 Suppl 1:A1-A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.082 [offentliggjort online først: 2016/02/03]
18. Centers for Disease C, Forebyggelse. Ti store folkesundhedsmæssige resultater - USA, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Ukly Rep* 1999;48(12):241-3. [offentliggjort online først: 29/04/1999]
19. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P m.fl. Er spædbarnsimmunisering en risikofaktor for astma eller allergi hos børn? *Epidemiology* 1997;8(6):678-80. doi: 10.1097/00001648-199710000-00011 [offentliggjort online først: 1997/11/05]

Machine Translated by Google

20. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Kighostevaccination og astma: er der en sammenhæng? *JAMA* 1994;272(8):592-3. [udgivet online først: 24/08/1994]
21. Kiraly N, Koplin JJ, Crawford NW m.fl. Tidspunkt for rutinemæssige spædbørnsvaccinationer og risiko for fødevareallergi og eksem ved et års alderen. *Allergy* 2016;71(4):541-9. doi: 10.1111/all.12830 [offentliggjort online først: 29/12/2015]
22. McKeever TM, Lewis SA, Smith C m.fl. Vaccination og allergiske sygdomme: et fødselskohortestudie. *Am J Public Health* 2004;94(6):985-9. doi: 10.2105/ajph.94.6.985 [offentliggjort online først: 14/07/2004]
23. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiologi af autoimmune reaktioner induceret af vaccination. *J Autoimmun* 2001;16(3):309-18. doi: 10.1006/jaut.2000.0491 [offentliggjort online først: 2001/05/04]
24. Karussis D, Petrou P. Spektret af inflammatorisk CNS-demyeliniserende efter vaccination syndromer. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):215-24. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003 [offentliggjort online først: 2014/02/12]
25. Miller E, Waight P, Farrington CP m.fl. Idiopatisk trombocytopenisk purpura og MMR-vaccine. *Arch Dis Child* 2001;84(3):227-9. doi: 10.1136/adc.84.3.227 [offentliggjort online først: 2001/02/24]
26. Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B-vaccination af drenge med nyfødte og autismediagnose, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(24):1665-77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317 [offentliggjort online først: 2010/11/09]
27. Leslie DL, Kobre RA, Richmand BJ m.fl. Temporal association af visse neuropsykiatriske Lidelser efter vaccination af børn og unge: Et pilotstudie med case-control-analyse. *Front Psychiatry* 2017;8:3. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00003 [offentliggjort online først: 2017/02/06]
28. Alm JS, Swartz J, Lilja G m.fl. Atopi hos børn fra familier med en antroposofisk livsstil. *Lancet* 1999;353(9163):1485-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09344-1 [udgivet online først: 1999/05/08]

29. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer U m.fl. Tidlig BCG- og kighostevaccination og atopiske sygdomme hos 5- til 7-årige førskolebørn fra Augsburg, Tyskland: resultater fra MIRIAM-studiet. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(1):5-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00485.x [offentliggjort online først: 2007/02/14]

30. Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA m.fl. Børneimmunisering og atopisk sygdom i middelalderen - et prospektivt kohortestudie. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 1):301-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00950.x [offentliggjort online først: 2009/12/17]
31. Schmitz R, Poethko-Muller C, Reiter S m.fl. Vaccinationsstatus og sundhed hos børn og unge: resultater af den tyske sundhedsundersøgelse for børn og unge (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(7):99-104. doi: 10.3238/arztebl.2011.0099 [offentliggjort online først: 2011/03/18]

32. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I m.fl. Risikoen for systemisk lupus erythematosus forbundet med vacciner: et internationalt case-control-studie. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429 [offentliggjort online først: 2014/03/05]
33. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA m.fl. Børnevaccinationer, vaccinationstidspunkt og risiko for type 1-diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108(6):E112. doi: 10.1542/peds.108.6.e112 [offentliggjort online først: 2001/12/04]
34. Baxter R, Bakshi N, Fireman B m.fl. Manglende sammenhæng mellem Guillain-Barré syndrom og vaccinationer. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197-204. doi: 10.1093/cid/cit222 [offentliggjort online først: 13/04/2013]
35. Jain A, Marshall J, Buikema A m.fl. Forekomst af autisme efter MFR-vaccinestatus blandt amerikanske børn med ældre søskende med og uden autisme. *JAMA* 2015;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077 [offentliggjort online først: 22/04/2015]
36. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW m.fl. Alder ved første vaccination mod mæslinger, fåresyge og røde hunde hos børn med autisme og skolematchede kontrolpersoner: en populationsbaseret undersøgelse i Metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 2004;113(2):259-66. doi: 10.1542/peds.113.2.259 [offentliggjort online først: 2004/02/03]
37. Price CS, Thompson WW, Goodson B m.fl. Prænatal og spædbarns eksponering for thimerosal fra vacciner og immunoglobuliner og risiko for autisme. *Pediatrics* 2010;126(4):656-64. doi: 10.1542/peds.2010-0309 [offentliggjort online først: 15/09/2010]

Machine Translated by Google

38. Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES m.fl. Thimerosal-eksponering i den tidlige alder og Neuropsykologiske resultater 7-10 år senere. *J Pediatr Psychol* 2012;37(1):106-18. doi: 10.1093/jpepsy/jsr048 [offentliggjort online først: 2011/07/26]
39. Sibilia J, Maillefert JF. Vaccination og leddegigt. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):575-6. doi: 10.1136/ard.61.7.575 [offentliggjort online først: 2002/06/25]
40. Vadala M, Poddighe D, Laurino C m.fl. Vaccination og autoimmune sygdomme: Er forebyggelse af negative sundhedseffekter lige om hjørnet? *EPMA J* 2017;8(3):295-311. doi: 10.1007/s13167-017-0101-y [offentliggjort online først: 13/10/2017]
41. Pulendran B, Ahmed R. Immunologiske mekanismer ved vaccination. *Nat Immunol* 2011;12(6):509-17. [offentliggjort online først: 2011/07/09]
42. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F m.fl. Uspecifikke immunologiske effekter af udvalgte rutinemæssige børnevaccinationer: systematisk gennemgang. *BMJ* 2016;355:i5225. doi: 10.1136/bmj.i5225 [offentliggjort online først: 16/10/2016]
43. I: Stratton K, Ford A, Rusch E m.fl., red. Bivirkninger af vacciner: Evidens og årsagssammenhæng. Washington (DC) 2011.
44. Offit PA, Jew RK. Håndtering af forældres bekymringer: Indeholder vacciner skadelige konserveringsmidler, adjuvanser, tilsætningsstoffer eller restprodukter? *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1394-7. doi: 10.1542/peds.112.6.1394 [offentliggjort online først: 2003/12/05]
45. Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME m.fl. Gener, epigenetisk regulering og Miljøfaktorer: Hvilke er de mest relevante for udvikling af autoimmune sygdomme? *Autoimmun Rev* 2012;11(8):604-9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.022 [offentliggjort online først: 2011/11/02]
46. Gomez JL. Epigenetik i astma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(12):56. doi: 10.1007/s11882-019-0886-y [offentliggjort online først: 30/11/2019]
47. Millan MJ. En epigenetisk ramme for neurologiske udviklingsforstyrrelser: fra patogenese til potentiel terapi. *Neuropharmacology* 2013;68:2-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.015 [offentliggjort online først: 2012/12/19]
48. Bollati V, Baccarelli A. Miljømæssig epigenetik. *Arvelighed (Edinb)* 2010;105(1):105-12. doi: 10.1038/hdy.2010.2 [offentliggjort online først: 25/02/2010]
49. Kuriakose JS, Miller RL. Miljømæssig epigenetik og allergiske sygdomme: nylige fremskridt. *Clin Exp Allergy* 2010;40(11):1602-10. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03599.x [offentliggjort online først: 20/08/2010]
50. Mervis JS, McGee JS. DNA-methylering og inflammatoriske hudsygdomme. *Arch Dermatol Res* 2019 doi: 10.1007/s00403-019-02005-9 [offentliggjort online først: 2019/11/07]
51. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Vaccineimmunogenetik: fra sengen til laboratoriet befolkning. *Vaccine* 2008;26(49):6183-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.057 [offentliggjort online først: 2008/07/05]
52. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversomics: det nye felt inden for vaccine-bivirkninger event immunogenetik. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):431-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a6a511 [offentliggjort online først: 2009/04/28]
53. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Polen GA. Adversomics: et nyt paradigme for vaccinesikkerhed og -design. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(7):935-47. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249 [offentliggjort online først: 2015/05/06]
54. Centers for Disease C. Epidemiologi og forebyggelse af vaccineforebyggelige sygdomme [Tilgængelig fra: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html tilgået 25/10/2019 2019.
55. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination og autoimmunitet - 'vaccinose': en farlig forbindelse? *J Autoimmun* 2000;14(1):1-10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346 [offentliggjort online først: 29/01/2000]
56. Hayter SM, Cook MC. Opdateret vurdering af prævalens, spektrum og casedefinition af autoimmun sygdom. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):754-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001 [offentliggjort online først: 2012/03/06]
57. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Nyere indsigt i epidemiologien af autoimmune sygdomme: forbedrede prævalensestimater og forståelse af klyngedannelse af sygdomme. *J Autoimmun* 2009;33(3-4):197-207. doi: 10.1016/j.jaut.2009.09.008 [udgivet online først: 13/10/2009]

Machine Translated by Google

58. von Hertzen LC, Haahtela T. Kan risikoen for astma og atopi reduceres med en vaccine, der inducerer et stærkt T-hjælper type 1-respons? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(2):139-42. doi: 10.1165/ajrcmb.22.2.3753 [offentliggjort online først: 2000/02/05]
59. Strachan DP. Høfeber, hygiejne og husstandsstørrelse. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259 [udgivet online først: 18/11/1989]
60. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F m.fl. Sikkerheden af thimerosalholdige vacciner: en tofaset undersøgelse af computeriserede databaser fra sundhedsorganisationer. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-48. [udgivet online først: 2003/11/05]
61. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vacciner er ikke forbundet med autisme: en evidensbaseret Metaanalyse af case-control og kohortestudier. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085 [offentliggjort online først: 13/05/2014]
62. Smith MJ, Woods CR. Rettidig vaccinemodtagelse i det første år påvirker ikke negativt Neuropsykologiske resultater. *Pædiatri* 2010;125(6):1134-41. doi: 10.1542/peds.2009-2489 [offentliggjort online først: 26/05/2010]
63. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ m.fl. Prævalens og tendenser inden for udviklingshæmning blandt børn i USA: 2009-2017. *Pædiatri* 2019 doi: 10.1542/peds.2019-0811 [offentliggjort online først: 29/09/2019]
64. Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N, et al. Ernæring, immunologiske mekanismer og diætmæssig immunmodulation ved ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(7):519-29. doi: 10.1007/s00787-014-0522-2 [offentliggjort online først: 2014/02/05]
65. Martino D, Zis P, Buttiglione M. Immunmekanismernes rolle i Tourettes syndrom. *Brain Res* 2015;1617:126-43. doi: 10.1016/j.brainres.2014.04.027 [offentliggjort online først: 23/05/2014]
66. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immunaktivering og unormal hjerneudvikling på tværs af CNS-lidelser. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):643-60. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187 [offentliggjort online først: 15/10/2014]
67. USA. Miljøstyrelsen. Amerikas børn og miljøet. Tredje udgave. red. Washington, DC: USA's Miljøstyrelse 2013.
68. Iqbal S, Barile JP, Thompson WW m.fl. Antal antigener i tidlige børnevacciner og neuropsykologiske resultater i alderen 7-10 år. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1263-70. doi: 10.1002/pds.3482 [offentliggjort online først: 13/07/2013]
69. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF m.fl. Kumulativ og episodisk vaccinealuminiumeksponering i en populationsbaseret kohorte af små børn. *Vaccine* 2015;33(48):6736-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.076 [offentliggjort online først: 2015/11/01]
70. Maglione MA, Das L, Raaen L m.fl. Sikkerhed af vacciner anvendt til rutinemæssig immunisering af amerikanske børn: en systematisk gennemgang. *Pædiatri* 2014;134(2):325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079 [offentliggjort online først: 2014/08/03]
71. Mullooly J, Drew L, DeStefano F m.fl. Kvaliteten af HMO-vaccinationsdatabaser, der anvendes til at overvåge Sikkerhed ved børnevacciner. Vaccine Safety DataLink Team. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):186-94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009785 [offentliggjort online først: 28/01/1999]
72. Daley MF, Shoup JA, Newcomer SR m.fl. Vurdering af potentiel konfunderende og fejlklassificeringsbias ved undersøgelse af sikkerheden ved børnevaccinationsplanen. *Acad Pediatr* 2018;18(7):754-62. doi: 10.1016/j.acap.2018.03.007 [offentliggjort online først: 01/04/2018]
73. Wei F, Mullooly JP, Goodman M m.fl. Identifikation og karakteristika hos vaccineafvisere. *BMC Pediatr* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2431-9-18 [offentliggjort online først: 2009/03/06]